Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. *F. Hoff*

Experimenteller Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Vitamin B_2 (Lactoflavin) und Schilddrüse

---

Inaugural-Dissertation

verfaßt und

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Heinz Wahl
aus Schönebeck/Elbe

Würzburg
1939

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

Berichterstatter: Prof. Dr. *F. Hoff*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Die früher so scharf gezogene Grenze zwischen den Hormonen, Vitaminen und Fermenten ist in den letzten Jahren mehr und mehr verwischt worden. Über die nahen Beziehungen der einzelnen Vertreter innerhalb einer dieser Wirkstoffgruppen hinaus haben wir eine weitgehende Abhängigkeit der Wirkstoffe der einen Gruppe von denen der anderen Gruppen kennengelernt. Insgesamt stellen sich uns heute diese Substanzen als eine funktionelle Einheit dar, als eine Spezialgruppe der Katalysatoren [Schade (1)]. Sie sind als Biokatalysatoren [Mittasch (1)] aufzufassen. Dabei, das möchten wir besonders hervorheben, bestehen neben historischen eine Reihe gewichtiger, sachlicher Gründe, die trotzdem ein Festhalten an den alten Begriffsbestimmungen richtig erscheinen lassen [Jagić, Fellinger (2)].

Als Beispiel der weitgehenden Abhängigkeit der Wirkung eines Vitamins von der Gegenwart anderer möchten wir an die Stoffe des Vitamin-B_2-Komplexes erinnern. Der Wachstumsfaktor (Lactoflavin, das eigentliche Vitamin B_2), der Anämiefaktor (Castles „extrinsic factor", Hämogen), der Pellagraschutzstoff des Menschen (PP-Faktor, Nikotinsäureamid), der Rattenpellagraschutzstoff (Vitamin B_6, Adermin) u. a. üben jeder für sich eine diesem Faktor spezifische Wirkung aus. Jedoch ist der quantitative Umfang dieser Wirkung nur gering. Ihre volle Wirksamkeit entfalten die Faktoren des B_2-Komplexes erst bei gleichzeitiger Verabreichung mit den anderen Komponenten zusammen [Stepp, Kühnau, Schroeder (3)]. Solcher ausgesprochenen gegenseitigen Förderung stehen Beispiele der Hemmungswirkung gegenüber. So ist die Ascorbinsäure als ein Antagonist des A-Vitamins anzusehen. Ja, sogar die Beständigkeit des Vitamins C ist in Gemischen mit dem A-Vitamin erheblich herabgesetzt, so daß es erforderlich ist, die Ascorbinsäure besonders zu stabilisieren, wenn sie bei therapeutischer Verwendung gemeinsam mit dem Vitamin A gegeben werden soll [Lotze (4)].

Als Synergisten und Antagonisten unter den Hormonen erinnern wir an Thyroxin-Adrenalin als Fördererpaar einerseits und Insulin-Thyroxin, Insulin-Adrenalin als Widersacher andererseits.

Im Zusammenspiel der Vitamine und Hormone ist uns am längsten die Beziehung vom Vitamin C zur Nebenniere bekannt. Die Nebenniere ist das C-vitaminreichste Organ des tierischen und menschlichen Körpers, und die Isolierung der Ascorbinsäure als kristallisierte Substanz gelang zuerst aus der Nebenniere des Rindes (Szent-Györgyi, 1928). Diese Tatsachen lassen an enge biologische Beziehungen dieses Vitamins zu den Wirkstoffen der Nebenniere denken. In der Tat hat sich dann auch gezeigt, daß die Ascorbinsäure sowohl für die Hormone der Nebennierenrinde wie für das Adrenalin von großer Bedeutung ist. Über die Schild-

drüse und ihr Inkret', das Thyroxin, und ihre Beziehungen zu den Ergänzungsstoffen (Vitaminen) wird gleich zu sprechen sein.

Bei einigen Fermenten haben wir als Bestandteil dieser Katalysatoren Vitamine kennengelernt. So ist als Co-Ferment der Karboxylase, des für den Abbau der Brenztraubensäure notwendigen Enzyms, das mit Phosphorsäure veresterte Aneurin (Vitamin B_1) nachgewiesen worden. Es bedarf nur noch des Hinweises, daß z. B. das Thyroxin eine starke Hemmungswirkung auf die fettspaltenden Fermente ausübt und etwa die Ascorbinsäure eine stark aktivierende Wirkung auf gewisse eiweißspaltende Enzyme hat, um den Kreis zu schließen.

Diese schon bekannten mannigfachen Zusammenhänge der Wirkstoffe untereinander lassen noch manche interessante und wichtige Ausweitung erwarten. Dazu liefert die vorliegende Arbeit einen Beitrag.

Die uns hier besonders beschäftigende Frage der *Abhängigkeit der Schilddrüsenfunktion von den Vitaminen* ist in den letzten Jahren häufig Gegenstand der Bearbeitung gewesen, ohne daß wir uns jetzt ein vollständiges oder gar widerspruchsloses Bild dieser Zusammenhänge machen können.

Thaddea (5) hält den Beweis für erbracht, daß zwischen dem *Vitamin A* und dem Schilddrüsenhormon ein direkter Antagonismus besteht. Ein Thyroxinüberschuß soll im tierischen und menschlichen Organismus den Vitamin-A-Verbrauch steigern, und ein Vitamin-A-Überschuß soll beim hyperthyreotischen Tier und Basedowkranken die Thyroxinwirkung meßbar abschwächen. Neuerdings wurde noch einmal von Fellinger (6) auf diese antithyreoidale Wirkung des A-Vitamins hingewiesen. Außerdem soll das Vitamin A gewisse Wirkungen gegen das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens (HVL.) entfalten. Zu diesen Feststellungen stehen klinische Beobachtungen im Widerspruch. Es hat sich nämlich ein deutlicher Einfluß des Vitamin A auf den Grundumsatz (GU.) des Basedowkranken oft nicht nachweisen lassen [Jacobi, Pomp (7)].

Auch das antirachitische *Vitamin D* zeigt Beziehungen zur Schilddrüse. Zwischen beiden Wirkstoffen ist synergistisches Verhalten[1] wahrscheinlich. Nitschke (8) konnte zeigen, daß die tierexperimentelle Rattenrachitis und die menschliche Spontanrachitis durch Thyroxin zu beseitigen sind. Der Grundumsatz (GU.) und der Blutjodspiegel sollen bei der Rachitis in gleichem Maß vermindert sein wie bei Myxödem. Aber auch diese Befunde werden bestritten. Nach Goormaghtigh (9) soll D-Vitamin bei Hunden sogar thyreotrop wirken.

---

[1] Bei Ammon, Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938; heißt es auf S. 423 unter Hinweis auf Nitschke über die Beziehungen vom Vitamin D zur Schilddrüse: „Danach scheint ein ausgesprochen antagonistisches Verhalten beider Wirkstoffe vorzuliegen." Aus den weiteren Ausführungen ist jedoch das Gegenteil zu entnehmen (Druckfehler?).

Das *Vitamin C* sollte in seinem Verhalten zur Schilddrüse gleichfalls eine Hemmungswirkung entfalten. Nach anderen, neueren Untersuchungen soll jedoch eher ein Synergismus zwischen beiden Wirkstoffen bestehen (3, 10). Andere Autoren [Oehme (11)] halten aber an der alten Behauptung fest.

Über die Art der Wechselwirkungen zwischen dem *Vitamin B_1 (Aneurin)* und der Schilddrüse unterrichten Befunde [Schneider (12)], nach denen die Kombination von thyreotropem Hormon mit Aneurin stärkste Aktivierung der Schilddrüse zur Folge haben soll. Sogar das Aneurin allein bewirke eine deutliche Aktivierung der Thyreoidea. Der schilddrüsenruhigstellende Effekt des Thyroxins verkehre sich bei Zugabe von Vitamin B_1 in sein Gegenteil. Im Gegensatz dazu stehen Befunde aus dem Arbeitskreis unserer Klinik [Gentzen, Mohr (13)]. Hierbei wurde festgestellt, daß bei Meerschweinchen die durch thyreotropes Hormon herbeigeführte Stoffwechselsteigerung durch Vitamin B_1 gebremst wird. Die histologische Aktivierung der Schilddrüse wurde nicht beeinflußt.

Über die funktionellen Wechselwirkungen zwischen der Schilddrüse und dem *Vitamin B_2 (Lactoflavin)* ist uns nur eine experimentelle Arbeit [Hoen, Oehme (14)] bekannt geworden. Danach verhindert das Lactoflavin die nach Thyroxindarreichung eintretende Nebennierenhypertrophie. Von diesen Autoren wurde auch die Frage geprüft (an 2 Tieren, Meerschweinchen), ob das Lactoflavin die durch Thyroxin hervorgerufene Stoffwechselsteigerung beeinflusse. Eine Bremsung war nicht nachzuweisen. Während Hoen und Oehme der Unterdrückung der Nebennierenhypertrophie durch Lactoflavin für den Gesamtablauf der Hyperthyreose keine große Bedeutung beimessen, wird von anderen [Kühnau (15)] aus dieser Beobachtung auf einen Antagonismus des Lactoflavins zum Schilddrüsenhormon geschlossen — „ähnlich den Vitaminen A und B_1". Im übrigen kommt dem B_2-Komplex bei den Hyperthyreosen sicher eine gewisse Bedeutung zu (3, 5).

Die Frage Schilddrüse—Vitamine ist noch völlig im Fluß. Die Unsicherheit unserer Erkenntnisse wird wohl am besten durch die folgenden zwei Zitate dargestellt. Schneider (13) meint, daß die Vitamine „A, C und D ebenso wie B_1 ohne antagonistische Wirkungen gegenüber der Schilddrüse" sind. Kühnau (15) dagegen stellt fest, „ähnlich den Vitaminen A und B ist auch Lactoflavin ein Antagonist des Schilddrüsenhormons".

Die Stellung der *Schilddrüse im Rahmen der gesamten vegetativen Regulationen* ist von Hoff (16) auf dem 49. Kongreß der Gesellschaft für innere Medizin (1937) eingehend dargestellt worden. Wir wissen, daß Krankheitserscheinungen, die auf eine Funktionsstörung der Thyreoidea zurückzuführen sind, keineswegs immer auf einer primären Erkrankung dieser Drüse beruhen müssen. Sowohl Störungen der Hypophysentätigkeit, des Zwischenhirns, Großhirneinflüsse, Schwankungen in der Tätigkeit der Keimdrüsen über Beeinflussung des HVL. und schließlich die

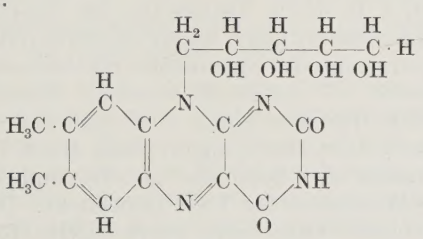
Jodzufuhr — um nur die häufigsten der außerhalb der Drüse gelegenen Faktoren zu nennen — vermögen die Funktion der Schilddrüse zu beeinflussen. Die Produktion und Abgabe des wirksamen Inkretes dieser Drüse — des Thyroxins oder Jodthyreoglobulins — wird neben der direkten Steuerung durch den Hormonspiegel des Blutes durch ein thyreotropes Hormon des HVL. geregelt. Die Schilddrüse selbst ist vor dem Angriff dieses thyreotropen Wirkstoffes wieder auf doppelte Weise geschützt. Einmal wird eine Einschränkung der Abgabe dieses Hormons durch einen erhöhten Thyroxinspiegel veranlaßt (im Experiment auch durch anorganische und organische Jodverbindungen zu erreichen[1]), und zweitens kann eine Sperrung der Schilddrüse gegen das thyreotrope Hormon durch körpereigene Stoffe — die antithyreotropen Wirkstoffe — erfolgen. Diese treten vermehrt auf, wenn der Organismus durch thyreotropes Hormon oder durch Thyroxin in den Zustand der Hyperthyreose versetzt wird. Die Thyreoidea wird im Experiment sogar gegen das thyreotrope Hormon durch diese antithyreotropen Wirkstoffe refraktär. Antithyreotoxische Wirkung (d. h. gegen das Thyroxin gerichtete Wirksamkeit) besitzt dieser Schutzstoff nicht. Dabei ist der Schutz der Schilddrüse gegen das thyreotrope Hormon kein absoluter [Loeser (17)]. Das Thyroxin wirkt auf die vegetativen Zentren des Zwischenhirns und über diese wahrscheinlich auf die Hypophyse in dem soeben besprochenen Sinn. Gleichfalls über das Zwischenhirn unter Vermittlung der vegetativen Nerven und aber auch direkt — humoral — greift das Hormon in den Zellstoffwechsel ein, um dort seine spezifischen Wirkungen zu entfalten [Hoff (18); Hoff hat dies in dieser Arbeit in einem übersichtlichen Schema dargestellt]. Dem Thyroxin kommt eine entscheidende Beeinflussung aller Oxydationsvorgänge im Organismus zu. Die wichtigste Funktion dieses Wirkstoffes ist damit die Größe des GU. Nach Plummer (19) ist der GU. ein zuverlässiges Maß für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. (Die übrigen Wirkungen des Thyroxin, wie Förderung des Knochenwachstums usw. interessieren im Rahmen dieser Arbeit nicht.) Aus dem histologischen Bild der Thyreoidea können wir gleichfalls, wenigstens in großen Zügen, Rückschlüsse auf ihren Funktionszustand ziehen. Um im Experiment das Bild einer Hyperthyreose zu erzielen, können wir — nach dem oben Gesagten — einmal durch enterale oder parenterale Zufuhr von Thyroxin die Oxydationsvorgänge aktivieren und beschleunigen. Damit zugleich erzwingen wir eine Ruhigstellung der Schilddrüse, die bis zu atrophischen Veränderungen dieses Organes gehen kann. Oder aber wir aktivieren die Schilddrüse selbst und veranlassen sie so zur vermehrten Produktion und Abgabe ihres Wirkstoffes. Dies können wir durch parenterale Verabreichung des thyreotropen Hormons des HVL. erreichen. Dieser Weg der experimentellen Hyperthyreose kommt damit den natürlichen Bedingungen am nächsten [Loeser (20)].

[1] In großen Mengen wird durch diese Stoffe — einschließlich Thyroxin — die Sekretion des thyreotropen Hormons gesteigert (10).

Beim Meerschweinchen lassen sich die anatomischen Veränderungen der Schilddrüse durch thyreotropes Hormon schon $^1/_2$ bis 12 Stunden nach der 1. Injektion nachweisen. Die Erhöhung des GU. tritt bereits am 1. Tag meßbar in Erscheinung. Nach 6 bis 10 Tagen der Behandlung mit thyreotropem Hormon erreicht die GU.-Steigerung ihren Höhepunkt. Diese beträgt bei den Meerschweinchen etwa 26—60%. Höhere Werte lassen sich durch alleinige Gaben von thyreotropem Hormon nicht erzwingen. Die Wirkungsdauer des thyreotropen Hormons ist zeitlich begrenzt. Die Schilddrüse wird dagegen refraktär. Selbst die histologischen Veränderungen der Drüse bilden sich bei Dauerbehandlung mit dem Hormon zurück, so daß das anatomische Bild schließlich dem hypophysenloser Tiere gleicht. Entsprechend verhält sich der GU. [Loeser (20)].

Die wasserlösliche B-Gruppe der Vitamine, einst als einheitliches Vitamin B mit wachstumsfördernder und beriberi-verhütender Wirkung aufgefaßt, ist heute in eine Reihe von Vitaminen unterteilt. Wir unterscheiden das antineuritische Vitamin (Vitamin B_1, Aneurin) von den Wirkstoffen des B_2-Komplexes. Dieser ist durch seine Alkoholunlöslichkeit und durch seine Alkali- und Hitzeunempfindlichkeit scharf vom Aneurin abgegrenzt. Innerhalb der B_2-Gruppe lernten wir außerdem eine Reihe von Faktoren kennen, die wir zum größten Teil bereits aufgezählt haben. Dabei sehen wir, daß die Gesamtheit des B_2-Komplexes weitgehend als funktionelle Einheit aufgefaßt werden muß. Der uns heute vertrauteste und am leichtesten zugängliche Faktor ist das *Lactoflavin* (das B_2-Vitamin im engeren Sinn, der Rattenwachstumsfaktor).

1933 wurde es von Kuhn, Györgyi, Wagner-Jauregg zum erstenmal rein in kristallisierter Form aus Eiklar und Molke dargestellt (9). Dann folgte schnell seine Konstitutionsaufklärung, und schon 1935 gelang seine synthetische Darstellung (Kuhn; Karrer). Der reine Stoff hat die summarische Zusammensetzung $C_{17}H_{20}N_4O_6$, bildet nadelförmige, gelbe Kristalle, ist leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol. Schmelzpunkt 293°. Dem Lactoflavin kommt folgende konstitutionschemische Formel zu:



Es ist ein 6,7-Dimethyl-9-d-riboflavin oder 6,7-Dimethyl-9-(1′-d-ribityl-)-isoalloxazin.

Von natürlichem Vorkommen des Vitamins seien noch erwähnt die Kuhmilch mit 1 mg/l und die Bierhefe mit 2—3 mg/100 g. In der Milch findet sich das Lactoflavin in freiem Zustand. Meist aber liegt es mit Phosphorsäure verestert und durch den Phosphorsäurerest an Eiweiß gebunden vor. Diese *Lactoflavinphosphorsäure-Eiweißverbindung* hat eine besondere biologische Bedeutung, die über die Wachstumswirkung des Vitamins hinausgeht. Sie hängt mit der besonderen chemischen Eigenschaft der „Flavine" zusammen, die in leicht rückkehrbarer Reaktion reduziert und rückoxydiert werden können. Mittels dieser leichten Reduzierbarkeit vermag das Lactoflavin anderen Verbindungen Wasserstoff zu entziehen, also eine „dehydrierende" Wirkung zu entfalten. Dies kommt im Ergebnis einer Oxydation gleich. (So kann die hydrierte Codehydrase — Baustein ist die Nikotinsäure — ihren Wasserstoff nur an diese Flavinverbindung abgeben.) Umgekehrt gibt das hydrierte Lactoflavin, das Dihydrolactoflavin, den Wasserstoff an solche Verbindungen ab, die leicht reduzierbar sind. Über die Lactoflavin-Dihydrolactoflavinbrücke können damit Stoffe durch Sauerstoff dehydriert werden, die durch den Sauerstoff unmittelbar nicht angegriffen werden. Solche Verbindungspaare nennt man „Redoxsysteme". Darin liegt auch die besondere Bedeutung dieses Lactoflavin-Phosphorsäureeiweißkörpers, daß es den mit der Atmung aufgenommenen Sauerstoff im Körper dehydrierende Wirkungen ausüben lassen kann. Dieser Reaktionsablauf stellt ein typisches Beispiel einer durchsichtigen Katalyse dar. Im Organismus spielt dieser Katalysator — als *gelbes Atmungsferment* schon länger bekannt — eine wichtige Rolle (21).

Die biologische Wachstumswirkung des B_2-Vitamins ist, bei Verabreichung dieser Stoffe über den Verdauungskanal, sowohl durch das freie Lactoflavin als auch durch die Lactoflavinphosphorsäure und durch das gelbe Ferment zu erzielen. Es sind aber noch besondere Verhältnisse zu berücksichtigen, die durch das Zusammenwirken des Vitamins mit dem Hormon der Nebennierenrinde (NNR.) bedingt sind. Das mit der Nahrung aufgenommene Lactoflavin wird in der Darmwand mit Phosphorsäure fermentativ zur Lactoflavinphosphorsäure verestert. Die Phosphorylierung ist abhängig von der Gegenwart des NNR-Hormons. Wird diese Synthese verhindert, z. B. durch Entfernung der Nebennieren, so zeigt sich, daß das freie Lactoflavin keine wachstumsfördernde Wirkung hat. Es kann damit als Provitamin des eigentlichen Wachstumsfaktors — der Lactoflavinphosphorsäure — aufgefaßt werden. Nebennierenlose Ratten können durch NNR.-Hormon allein nicht am Leben erhalten werden, ebenfalls nicht durch Lactoflavin allein. Aber durch Lactoflavin und NNR.-Hormon gemeinsam oder durch die Lactoflavinphosphorsäure wird Leben und normales Wachstum der Tiere ermöglicht. Die gestörte Fettresorption nebennierenloser Tiere kann durch NNR.-Hormon und auch durch die Flavinphosphorsäure beseitigt werden. Damit ist der Nachweis erbracht, daß die Lactoflavinphosphorsäure das Inkret der NNR ersetzen kann [Verzar, Laszt (1)]. Dieser Beweis gilt natürlich

nur für die beschriebenen Funktionen. Daß die Flavinphosphorsäure *alle* spezifischen Wirkungen des NNR-Hormons gleichwertig auszufüllen vermag, kann daraus nicht ohne weiteres geschlossen werden. Für die normale Funktion der Nebenniere sind von den Vitaminen des B_2-Komplexes mindestens das eigentliche B_2- und das B_6-Vitamin erforderlich [Wendt (22)].

Diese Zusammenhänge sind für den gesamten Stoffwechsel, besonders aber für den der Kohlehydrate, bedeutungsvoll [vgl. Hoff (23)]. Dabei muß hier noch hervorgehoben werden, daß auch das parenteral injizierte Lactoflavin im Körper Wirkungen entfaltet, die dem phosphorylierten Wirkstoff zukommen. Es darf wohl angenommen werden, daß auch dieses Lactoflavin im Körper, wenigstens zu einem Teil, mit der Phosphorsäure verestert wird [Kuhn (24), Hoff (23)]. In den Versuchen von Hoen und Oehme (14) über die Verhinderung der Nebennierenhypertrophie, wie sie durch Thyroxin erzielt wird, waren das Lactoflavin und die phosphorylierte Verbindung gleich wirksam.

Wir müssen noch darauf hinweisen, daß auch unverestertes Flavin aus dem Darm aufgenommen wird und im Körper biologische Aufgaben erfüllt. So spielt es beim Sehvorgang eine gewisse Rolle. Außer in der Netzhaut findet sich das freie Lactoflavin auch noch in der Leber in reichlicher Menge [Theorell (24)].

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse versuchten wir einen Einblick in die fraglichen Beziehungen zwischen dem Vitamin B_2 und der Schilddrüse zu gewinnen. Wir untersuchten zu diesem Zweck beim Meerschweinchen das Verhalten des GU. unter Einwirkung von injiziertem Lactoflavin bei normaler Schilddrüsentätigkeit und bei der durch thyreotropes Hormon aktivierten Drüse. Außerdem beobachteten wir das histologische Bild der Drüse unter dem Einfluß dieser Wirkstoffe. In einer Versuchsreihe gaben wir das Lactoflavin über den Verdauungskanal.

Dabei bedienten wir uns folgender

Methoden:

An 47 Meerschweinchen, ausschließlich männlichen Tieren von 340 bis 840 g Körpergewicht, wurde in 4 Versuchsreihen der GU. durch Messung des Sauerstoffverbrauches bestimmt. Die Lebensbedingungen und die Ernährung der Tiere waren gleich.

Zur Messung des O_2-Verbrauchs diente eine Apparatur, wie sie in ihren Grundsätzen von Kestner (25) (Respirationsapparat für kleine Tiere) angegeben worden ist. Das gesamte Gasvolumen in der Apparatur machte ungefähr 5000 ccm aus. Die Förderungsleistung der Pumpe war auf rund 2000 ccm/Minute eingestellt, so daß innerhalb 5 Minuten das gesamte Volumen zweimal die Absorbentien passierte. Die Temperatur im Thermostaten betrug 31°. Zur Kohlensäureabsorption verwandten wir 50%ige Kalilauge. Zum Trocknen des Gases diente konzentrierte Schwefelsäure. Der Sauerstoffverbrauch wurde in 5-Minuten-Abständen gemessen, und

auch in anderen Einzelheiten wurde nach dem Vorschlag von NOTHHAAS (26) verfahren. Den respiratorischen Quotienten haben wir nicht bestimmt.

Die einzelnen Tiere waren zur Ermittlung der Stoffwechselgröße jeweils 60—120 Minuten im Apparat. Diese Zeitdauer ist von dem Verhalten der Tiere abhängig. Bei möglichst großer Ruhe des Tieres wurden mehrere vergleichbare Werte der 5-Minuten-Perioden erstrebt. Vor der GU.-Messung waren die Tiere in der 1. Versuchsreihe 14—22 Stunden, in den folgenden 7—13 Stunden ohne Nahrung. Durch diese Abkürzung des Hungerzustandes erreichten wir eine größere Ruhe der Tiere im Versuch, ohne daß die GU.-Größe sich wesentlich von den nach längerem Hunger gefundenen Werten unterschieden hätte, wie vergleichende Bestimmungen lehrten. In der 1. und 2. Versuchsreihe wurde der GU. jeden 2. Tag gemessen, in der 3. und 4. Reihe jeden 3. Tag. Diese letztere Anordnung war für die Tiere weniger anstrengend, so daß sie im Versuch ruhiger waren. Außerdem erlaubt sie, eine größere Anzahl von Tieren in den Versuch zu stellen.

Die Schwierigkeit einer exakten Bestimmung der Stoffwechselgröße bei kleinen Tieren ist wohl allen, die das bisher versuchten, bekannt. Oft sind die Tiere nicht länger als 5—10 Minuten völlig ruhig. Manchmal, das allerdings nur verhältnismäßig selten, ist überhaupt kein Ruhewert zu erzielen. Bewegung der Tiere kann — besonders wenn sie unter der Messung erfolgt — die Werte so beeinflussen, daß sie unbrauchbar werden. In solchen Fällen wählten wir als O_2-Verbrauchswert das Mittel dieser und der nächsten 5-Minuten-Periode. Große Unruhe des Tieres nach einem längeren Ruheabschnitt führt zu extrem kleinen Sauerstoffzahlen. Das scheint zunächst paradox, dürfte aber leicht aus der apparativen Anordnung zu erklären sein: Die vom Tier produzierte Wärme wird bei der verhältnismäßig hohen Temperatur im Thermostaten nicht so schnell abgeleitet, daß eine vorübergehende, meßbare Ausdehnung des Gasvolumens zu vermeiden ist. So gewonnene Werte sind natürlich nicht vergleichbar. Sie wurden auch nicht bei der Berechnung der in den Tabellen angegebenen Zahlen berücksichtigt. Ein beträchtliches Maß an Übung und Kritik ist die Voraussetzung zu einem sicheren Arbeiten mit der von uns gewählten Apparatur. Ist diese Voraussetzung erfüllt, so ist die Genauigkeit der Bestimmungen befriedigend. Trotzdem glauben wir die Fehlergrenze unserer Werte nicht enger als $\pm 10\%$ ziehen zu dürfen. Das erreicht zwar nicht die Genauigkeit mancher Versuchsergebnisse, wie sie in der Literatur mitgeteilt sind (ohne daß wir dafür einen sicheren Grund anzugeben wüßten), reicht aber für das unseren Untersuchungen gesteckte Ziel völlig aus.

Nach Gewöhnung der Tiere ermittelten wird die Stoffwechsellage durch wiederholte GU.-Bestimmungen in einer *Vorperiode*. Von jedem Tier wurde so 3—6mal die GU.-Größe bestimmt. Als normaler Ruhewert wurde [in Abweichung von NOTHHAAS (26), um die Ergebnisse von

Zufälligkeiten unabhängiger zu machen] nicht der niedrigste überhaupt gemessene Wert angesehen, sondern ein Mittel aus jenen Bestimmungen, deren Ergebnis innerhalb ± 10% des Mittels lag. Im allgemeinen haben die Ergebnisse der Messungen bei den einzelnen Tieren zunächst eine fallende Tendenz. Dies hängt sicher mit der zunehmenden Gewöhnung der Tiere an den Arbeitsgang des Versuches zusammen. Die erste oder auch die zweite Bestimmung des GU. in der Vorperiode liegt deshalb öfter sicher zu hoch. Sie wurden bei der Berechnung des Ruhewertes dann nicht berücksichtigt; in den Tabellen sind diese Zahlen durch ( ) kenntlich gemacht. Das Maximum der Gewöhnung scheint in der Mitte des eigentlichen Versuchs erreicht worden zu sein. Deshalb ist der Verlauf der GU.-Kurve normalerweise durch ein leichtes Abfallen der Werte unter den Ruhewert der Vorperiode gekennzeichnet.

Dieser Vorperiode folgt *der eigentliche Versuch*. Über 10 Tage wurde den Versuchstieren Lactoflavin in einer Menge von 0,25 mg subkutan verabreicht (d. s. 0,5 ccm der handelsüblichen Präparate[1]), vom 5. mit 9. Tage spritzten wir den Tieren thyreotropes Hormon[1] subkutan 20 E/100 g Körpergewicht des 4. Versuchstages. Vergleichstiere erhielten nur Lactoflavin oder nur thyreotropes Hormon. Den Tieren der 4. Versuchsreihe wurde das Lactoflavin per os als Aufschwemmung von 0,3—0,5 mg in 0,5 ccm Wasser gegeben. In der 1. und 2. Versuchsreihe wurde der GU. in zweitägigen Abständen bestimmt, also am 2., 4., 6., 8. und 10. Versuchstag. In der 3. und 4. Reihe erfolgte die Bestimmung jeden 3. Tag, beginnend mit dem 4. Versuchstag, dann am 7. und 10. Tag.

Von der früher an unserer Klinik geübten Methode (12, 18), die GU.-Steigerung nach 3maliger Injektion des thyreotropen Hormons durch einmalige Messung zu bestimmen, gingen wir diesmal ab, um eine größere Kontrolle über die gefundenen Ergebnisse zu haben. Unter der Hormonwirkung erhielten wir in der 1. und 2. Versuchsreihe 3, in der 3. und 4. Reihe 2 Meßwerte. Auf diese Weise glauben wir auch während des Versuchs die Möglichkeit zufälliger Beeinflussung der Ergebnisse eingeschränkt zu haben. Für unsere Betrachtungen ist der am 10. Versuchstag gefundene GU.-Wert entscheidend, denn an diesem Tag waren alle Tiere mehr als 24 Stunden von dem Zeitpunkt der letzten Hormoninjektion entfernt, während an den anderen Tagen die Messung nach einem wechselnden Zeitraum von 2 und mehr Stunden (bei einem bestimmten Tier aber immer gleich) auf die Hormongabe folgte, so daß diese letzte Injektion am Meßtag vielleicht bei dem einen Tier mehr, bei einem anderen weniger zur Wirkung — und damit noch zur Darstellung im Meßergebnis — kam.

[1] Lactoflavin — in Lösung und Substanz — wurde uns durch die Firmen „Bayer"-IG.-Farben und durch die Hoffmann-La Roche AG., thyreotropes Hormon durch Herrn Prof. Schoeller Schering-Kahlbaum AG. zur Verfügung gestellt. Wir danken dafür auch an dieser Stelle.

Die Injektionen gaben wir stets vormittags. Das Vitamin immer 2 Stunden vor dem Hormon. Die Stoffwechseluntersuchungen führten wir nachmittags durch. Am 11. Versuchstag, 24 Stunden nach der letzten Vitamingabe, bzw. 48 Stunden nach der letzten Hormoninjektion, wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Bei der folgenden Sektion mit genauer Besichtigung des gesamten Organismus wurden die Schilddrüsen entnommen. Diese wurden an Hand von Stufenschnitten einer vergleichenden histologischen Untersuchung unterworfen [1].

Während des ganzen Versuchs beobachteten wir sorgfältig das Körpergewicht der Tiere. Ihrem allgemeinen Verhalten galt gleichzeitig unsere besondere Aufmerksamkeit. Letzteres war schon deshalb geboten, weil polnische Autoren [Weslaw und Mitarbeiter (27)] über Vergiftungserscheinungen berichteten, die sie bei Versuchen an der weißen Ratte durch Injektion von Lactoflavin „Bayer" hervorriefen. Sie wurden zunächst von ihnen auf das Lactoflavin selbst bezogen. Später wurde dann von Kuhn (28), Demole (29) und den gleichen polnischen Autoren (30) diese Beobachtung als eine Vergiftung durch das bei dem Präparat zur Verwendung gelangende Lösungsmittel gedeutet. Es war also in unseren Versuchen festzustellen, ob dieser „Lösungsvermittler", eine 30%ige Lösung von N-Methylacetamid, das Befinden unserer Tiere und vielleicht sogar die Stoffwechselgröße beeinflußt.

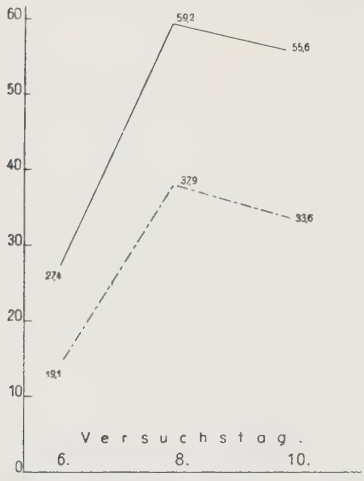


Abb. 1. Steigerung des GU. in % des Ruhewertes der Vorperiode (Nullinie) durch thyreotr. Hormon allein (—·—·—) und durch thyreotr. Horm. plus Lactoflavin „Bayer" (——) gemessen an den Tieren der 1. u. 2. Versuchsreihe.

Über die einzelnen Ergebnisse der GU.-Bestimmungen, von denen wir an unseren 47 Tieren 332 ausführten, und über has Verhalten der Körpergewichte unterrichten folgende Tabellen (Seite 14—19).

Ergebnisse.

Der GU. unserer Versuchstiere zeigt *unter der Einwirkung des thyreotropen Hormons* die zu erwartende Stoffwechselsteigerung. Die durchschnittliche Erhöhung über den Ruhewert der Vorperiode beträgt bei den Tieren der 1. mit 3. Versuchsreihe +33,4%.

[1] Herr Dr. Gentzen, Assistent unserer Klinik, hat mir bei den Sektionen, bei der Anfertigung der Schnitte und bei ihrer Beurteilung wertvolle Hilfe geleistet. Der größere Teil der Drüsen ist von ihm gesehen worden. Das ist bei den großen Erfahrungen Gentzens in der Histologie der Meerschweinchenschilddrüse wichtig. Für seine Unterstützung bin ich ihm sehr dankbar.

Der Sauerstoffverbrauch jener Tiere, die zu der Schilddrüsenaktivierung durch das thyreotrope Hormon mit Lactoflavin behandelt wurden, liegt wesentlich höher. Die durchschnittliche Erhöhung des Ruhewertes beträgt bei dieser Tiergruppe (1. mit 3. Reihe) + 55,7%, das sind 22,3% mehr, als die durch thyreotropes Hormon allein erzielte GU.-Steigerung.

In der Abb. 1 haben wir die Ergebnisse der 1. und 2. Versuchsreihe zusammengefaßt. Die Abb. 2 zeigt das Ergebnis der 3. Versuchsreihe. Die Kurvenpunkte sind die Mittelwerte der GU.-Erhöhung in Prozent des Ruhewertes. Dem Ruhewert entspricht die Nullinie.

Die Abbildungen zeigen, daß der GU. der Tiere, die mit thyreotropem Hormon und Lactoflavin behandelt wurden, in allen Messungen höher liegt, als der jener Tiere, die nur unter der Wirkung des thyreotropen Hormons standen. Eine Ausnahme macht allein das Tier 426 der 2. Reihe. Am 6. Versuchstag — also nach der zweiten Hormoninjektion — hat dieses Tier mit + 13,2% die niedrigste GU.-Erhöhung unter den in Abb. 1 dargestellten Tieren. Am 8. Tag liegt der Wert mit + 35,0% schon nahe dem Mittel der Kontrolltiere, und am 10. Versuchstag ist die Erhöhung mit + 42,1% stärker als die aller Kontrolltiere an diesem Tage. Dieses Verhalten des Tieres 426 dürfte auf ein erschwertes Ansprechen der Schilddrüse gegenüber dem thyreotropen Hormon zurückzuführen sein, wie man es gelegentlich beobachtet. In gleicher Weise zeigt auch das Tier 448 der 3. Reihe ein ähnlich verzögertes Anlaufen der Schilddrüse. Gleichwohl sind die bei diesen Tieren erhaltenen Werte in die Berechnung der Durchschnittszahlen einbezogen worden.

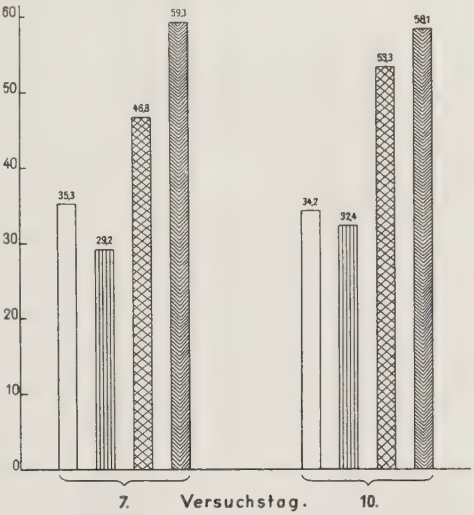


Abb. 2. Steigerung des GU. in % des Ruhewertes der Vorperiode (Nullinie) durch thyreotropes Hormon allein □, thyreotr. H. plus 30%iges N-Methylacetamid ▥, thyreotr. H. plus Lactoflavin „Roche" ▨, thyreotr. H. plus Lactoflavin „Bayer" ▩, gemessen an den Tieren der 3. Versuchsreihe.

In der 3. Versuchsreihe (Abb. 2) haben wir dann geprüft, ob das Lactoflavin „Roche" die gleiche zusätzliche GU.-Erhöhung hervorruft, wie wir dies bei dem „Bayer"-Präparat bereits beobachteten. Die Abb. 2 zeigt, daß beide Präparate in der Herbeiführung dieses Effekts identisch sind. Das langsamere Anlaufen der mit dem „Roche"-Lactoflavin gewonnenen Kurve dürfte durch das Verhalten des Tieres 448 (über das wir oben schon gesprochen haben) erklärt sein. Der entscheidende Wert — gemessen am 10. Versuchstag, mehr als 24 Stunden nach der letzten

Fortsetzung des Textes Seite 20.

Tabelle 1. 1. Versuchsreihe (1. 11. bis 23. 11. 1938). 9 Tiere[1].

Versuchsanordnung.

104, 196, 198: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Bayer“,
5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
50, 467: 5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
101, 472: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Bayer“.
102, 105: Ohne Wirkstoffeinwirkung (Selbstkontrolle).

Tier		Vorperiode				Ruhewert	Versuchstag 2.	4.	6.	8.	10.
104	Gewicht	785	760	755	755		765	740	715	707	690
	ccm O_2/g/h	0,52	0,51	0,59	0,54	0,54	0,49	0,45	0,70	0,90	0,89
	Differenz in % des Ruhewerts	− 3,7	+ 5,6	+ 9,3	± 0,0		−9,3	− 16,7	+ 29,6	+ 66,6	+ 64,7
196	Gewicht	665	647	620	625			607	580	565	530
	ccm O_2/g/h	0,64	0,67	0,68	0,57	0,64		0,59	0,81	1,07	(1,12)
	Differenz in % des Ruhewerts	± 0,0	+ 4,7	+ 6,2	− 10,9			− 7,8	+ 26,6	+ 67,1	(74,9[2])
198	Gewicht	770	735	707	695			660	605	542	
	ccm O_2/g/h	0,60	0,59	0,53	0,51	0,56		0,50	0,73	†CO_2-Vergiftung	
	Differenz in % des Ruhewerts	+ 7,1	+ 5,4	- 5,4	− 8,9			− 10,7	+ 30,4		
50	Gewicht	810	775	760	765		740	745	730	710	687
	ccm O_2/g/h	0,61	(0,77)	0,70	0,63	0,64	0,63	0,57	0,77	0,89	0,83
	Differenz in % des Ruhewerts	− 4,7	—	+ 9,4	− 1,6		-- 1,6	− 10,9	+ 20,3	+ 39,1	+ 29,7
467	Gewicht	630	600	595	590		600	587	557	545	495
	ccm O_2/g/h	(0,74)	0,67	0,60	0,57	0,60	0,61	0,55	0,73	0,83	0,80
	Differenz in % des Ruhewerts	—	+ 11,7	± 0,0	− 5,0		+ 1,7	− 8,3	+ 21,7	+ 38,3	+ 33,3
101	Gewicht	770	715	705	690		710	690	702	700	702
	ccm O_2/g/h	0,69	0,68	0,67	0,72	0,69	0,72	0,71	0,67	0,72	0,76
	Differenz in % des Ruhewerts	± 0,0	− 1,5	− 2,9	+ 4,4		+ 4,4	+ 2,9	− 2,9	+ 4,4	+ 10,1
472	Gewicht		840	835	825		830	825	790	782	780
	ccm O_2/g/h		0,70	0,60	0,63	0,64	0,66	0,65	0,69	0,71	0,69
	Differenz in % des Ruhewerts		+ 9,4	− 6,3	− 1,6		+ 3,1	+ 1,6	+ 7,8	+ 10,9	+ 7,8

[1] Mehrjährige, „alte“ Tiere. [2] Wegen großer Unruhe, „Vollbasedow“, kein vergleichbarer Wert zu ermitteln.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Tier		Vorperiode				Ruhewert	2.	4.	6.	8.	10. Versuchstag
102	Gewicht	660	630	640	637		632	622	632		600
	ccm O_2/g/h	0,64	0,62	0,64	0,66	0,64	0,61	0,61	0,68		0,70
	Differenz in % des Ruhewerts	± 0,0	− 3,9	± 0,0	+ 2,3		− 5,4	− 5,4	+ 5,4		+ 8,5
105	Gewicht	700	645	620	620		610	612	605	600	
	ccm O_2/g/h	0,75	0,78	0,69	0,66	0,71	0,71	0,72	0,68	0,69	
	Differenz in % des Ruhewerts	+ 5,6	+ 9,9	− 2,9	− 7,0		± 0,0	+ 1,4	− 4,2	− 2,9	

Tabelle 2. 2. Versuchsreihe (30. 11. bis 22. 12. 1938). 9 Tiere.

Versuchsanordnung.

426, 433: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Bayer“,
5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
429: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Roche“,
5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
432, 439: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Bayer“.
427, 450: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Roche“.
428, 446: 5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.

Tier		Vorperiode				Ruhewert	2.	4.	6.	8.	10. Versuchstag
426	Gewicht	362	360	350	347	352	352	357	337	329	318
	ccm O_2/g/h	0,81	0,87	0,85	0,77	0,85	0,85	0,77	0,94	1,12	1,18
	Differenz in % des Ruhewerts	− 2,4	+ 4,8	+ 2,4	− 7,2	+ 2,4	+ 2,4	− 7,2	+ 13,2	+ 35,0	+ 42,1
429	Gewicht	432	432	398	370		370	365	450!		
	ccm O_2/g/h	0,79	0,79	0,85	0,82	0,81	0,80	0,80	Tötung: Aszites		
	Differenz in % des Ruhewerts	− 2,5	− 2,5	+ 4,9	+ 1,2		− 1,2	− 1,2			
433	Gewicht	475	465	462	467		458	456	440	428	428
	ccm O_2/g/h	(0,85)	0,78	0,73	0,75	0,75	0,79	0,73	1,03	1,26	1,20
	Differenz in % des Ruhewerts	—	+ 4,0	− 2,7	± 0,0		+ 5,3	− 2,7	+ 37,4	+ 68,0	+ 60,0

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Tier		Vorperiode				Ruhewert	2.	4.	6.	8.	10. Versuchstag
428	Gewicht	440	420	402	380			403	382	385	396
	ccm O_2/g/h	(1,01)	(0,93)	0,87	0,82	0,82		0,78	0,94	1,05	1,07
	Differenz in % des Ruhewerts	—	—	+ 6,1	± 0,0			− 4,9	+ 14,6	+ 28,0	+ 30,5
446	Gewicht	437	420	390	410		408		380	375	375
	ccm O_2/g/h	(0,97)	(0,93)	0,80	0,73	0,76	0,76		0,91	1,11	1,07
	Differenz in % des Ruhewerts	—	—	+ 5,3	− 3,9		± 0,0		+ 19,7	+ 46,0	+ 40,7
432	Gewicht	568	575	550	552		550	547	544	557	527
	ccm O_2/g/h	(0,88)	0,84	0,75	0,76	0,78	0,72	0,70	0,73	0,79	0,86
	Differenz in % des Ruhewerts	—	+ 7,7	− 3,8	− 2,5		− 7,7	− 9,0	− 6,4	+ 1,3	+ 10,3
439	Gewicht	342	345	342	337		344	350	340	322	328
	ccm O_2/g/h	(1,08)	0,96	0,92	0,96	0,95	0,91	0,75	0,86	0,91	0,79[1]
	Differenz in % des Ruhewerts	—	+ 1,1	− 3,2	+ 1,1		− 4,2	− 20,6	− 9,5	− 4,2	− 16,8
427	Gewicht	480	490	475	467		475	475	474	487	485
	ccm O_2/g/h	0,83	0,76	0,85	0,76	0,80	0,72	0,68	0,75	0,83	0,73
	Differenz in % des Ruhewerts	+ 3,8	− 5,0	+ 6,3	− 5,0		− 10,0	− 15,0	− 6,3	+ 3,8	− 8,8
450	Gewicht	390	387	355	340		365	370	362	352	355
	ccm O_2/g/h	(1,07)	0,86	0,95	0,95	0,92	0,89	0,84	0,92	0,88	0,84
	Differenz in % des Ruhewerts	—	− 6,5	+ 3,3	+ 3,3		− 3,3	− 8,7	± 0,0	− 4,4	− 8,7

[1] Das Tier war ungewöhnlich ruhig! Der Wert ist deshalb nicht streng vergleichbar und wird bei den Durchschnittszahlen nicht berücksichtigt.

Tabelle 3. 3. Versuchsreihe (29. 12. 1938 bis 26. 1. 1939). 20 Tiere.

Versuchsanordnung.

102, 434, 440, 441: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Bayer“,
5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
430, 435, 437, 448: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Roche“,
5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
436, 443, 445: 1. mit 10. Versuchstag Lösungsmittel „Bayer“, 0,5 ccm,
5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
438, 442, 447: 5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.
226, 227, 228: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Bayer“.
229, 230, 231: 1. mit 10. Versuchstag 0,25 mg Lactoflavin „Roche“.

Tier		Vorperiode			Ruhewert	4. Versuchstag	7. Versuchstag	10. Versuchstag
	Gewicht . . .	451	458	443		452	417	404
430	ccm O_2/g/h . .	0,78	0,84	0,86	0,83	0,85	1,28	1,25
	Differenz in % des Ruhewerts .	− 6,0	+ 1,2	+ 3,6		+ 2,4	+ 54,2	+ 50,5
	Gewicht . . .	596	587	587		580	560	535
435	ccm O_2/g/h . .	(0,86)	0,76	0,67	0,72	0,64	1,01	1,05
	Differenz in % des Ruhewerts .	—	+ 5,6	7,0		− 11,1	+ 40,3	+ 45,8
	Gewicht . . .	382	379	396		394	363	355
437	ccm O_2/g/h . .	0,79	0,74	0,74	0,76	0,68	1,22	1,25
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 3,9	− 2,6	− 2,6		− 10,5	+ 60,5	+ 64,5
	Gewicht . . .	403	421	417		415	403	378
448	ccm O_2/g/h . .	0,85	0,80	0,87	0,84	0,78	1,11	1,28
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 1,2	− 4,8	+ 3,6		− 7,1	+ 32,2	+ 52,3
	Gewicht . . .		634	650		667	624	601
102	ccm O_2/g/h . .		0,70	0,59	0,64[1]	0,67	1,02	0,99
	Differenz in % des Ruhewerts .		+ 9,4	− 7,3		+ 4,7	+ 59,4	+ 54,6
	Gewicht . . .	520	555	542		518	430	†
434	ccm O_2/g/h . .	0,76	0,65	0,73	0,71	0,74	1,13	Pneumonie[2]
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 7,1	− 8,5	+ 2,7		+ 4,2	+ 59,1	
	Gewicht . . .	430	429	437		429	355	350
440	ccm O_2/g/h . .	0,83	0,75	0,76	0,78	0,74	1,26	1,26
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 6,4	− 3,8	− 2,6		− 5,1	+ 61,5	+ 61,5
	Gewicht . . .	443	457	462		444	355	†
441	ccm O_2/g/h . .	0,80	0,79	0,72	0,77	0,68	1,21	Peritonitis
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 3,9	+ 2,6	− 6,5		− 11,7	+ 57,1	
	Gewicht . . .	658	628	598		565	541	518
436	ccm O_2/g/h . .	0,79	0,88	0,76	0,81	0,79	0,98[3]	0,92[3]
	Differenz in % des Ruhewerts .	− 2,5	+ 8,7	− 6,2		− 2,5	+ 21,0	+ 13,6

[1] Siehe Tabelle 1. [2] Tier hatte keinen Exophthalmus. [3] Tier war ungewöhnlich ruhig.

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Tier		Vorperiode			Ruhe-wert	4.	7.	10
						Versuchstag		
	Gewicht . . .	445	465	443		431	400	359
443	ccm O_2/g/h . .	0,90	0,79	0,80	0,83	0,85	1,13	1,20
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 8,4	— 4,8	3,6		+ 2,4	+ 36,1	+ 44,5
	Gewicht . . .	401	419	412		414	408	376
445	ccm O_2/g/h . .	0,85	0,80	0,81	0 82	0,77	1,07	1,15
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 3 7	— 2,5	— 1,2		— 6,1	+ 30,5	+ 39,0
	Gewicht . . .	687	686	680		662	649	620
438	ccm O_2/g/h . .	(0,92)	0,81	0,63	0,71	0,69	0,98	0,95
	Differenz in % des Ruhewerts .	—	+ 14,1	— 11,3		2,8	+ 38,0	+ 33,8
	Gewicht . . .	388	400	413		422	355	337
442	ccm O_2/g/h . .	0,86	(0,91)	0,76	0,79	0,76	1,07	1,03
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 8,9	—	— 3,8		3,8	+ 35,4	+ 30,4
	Gewicht . . .	395	415	402		397	392	354
447	ccm O_2/g/h . .	0,90	0,82	0,81	0,86	0,91	1,14	1,19
	Differenz in % des Ruhewerts .	— 4,7	+ 4,7	— 5,8		+ 5,8	+ 32,6	+ 38,4
	Gewicht . . .	594	585	566		537	534	507
226	ccm O_2/g/h . .	0,75	0,70	0,71	0,72	0,64	0,72	0,78
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 4,2	— 2,8	— 1,4		— 11,1	± 0,0	+ 8,3
	Gewicht . . .	409	406	403		410	409	411
227	ccm O_2/g/h . .	0,85	0,93	0,83	0,87	0,80	0,82	0,90
	Differenz in % des Ruhewerts .	— 2,3	+ 6,9	— 4,6		— 8,1	— 5,6	+ 3,4
	Gewicht . . .	373	361	352		355	337	329
228	ccm O_2/g/h . .	0,81	0,87	0,85	0,84	0,81	0,79	0,81
	Differenz in % des Ruhewerts .	— 3,6	+ 3,6	+ 1,2		— 3,6	— 6,0	3,6
	Gewicht . . .	424	410	397		403	411	426
229	ccm O_2/g/h . .	0,79	0,90	0,88	0,86	0,84	0,76	0,73
	Differenz in % des Ruhewerts .	— 8,1	+ 4,7	+ 2,3		— 4,7	— 11,6	— 15,1
	Gewicht . . .	358	345	347		368	358	378
230	ccm O_2/g/h . .	0,84	0,85	0,90	0,86	0,79	0,86	0,77
	Differenz in % des Ruhewerts .	— 2,3	— 1,2	+ 4,7		— 8,1	± 0,0	— 10,5
	Gewicht . . .	475	480	480		462	479	506
231	ccm O_2/g/h . .	0,76	0,72	0,73	0,74	0,77	0,69	0,63
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 2,7	— 2,7	— 1,4		+ 4,1	— 6,8	— 14,9

Tabelle 4. 4. Versuchsreihe (5. 4. bis 24. 4. 1939). 9 Tiere.

Versuchsanordnung.

233, 236: } 1. mit 10. Versuchstag 0,3—0,5 mg Lactoflavin,
237, 241: } 5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.

235, 246: } 1. mit 10. Versuchstag 0,3—0,5 mg Lactoflavin.
239: }

234, 238: 5. mit 9. Versuchstag thyreotropes Hormon 20 E/100 g.

Tier		Vorperiode			Ruhe-wert	4. Versuchstag	7. Versuchstag	10. Versuchstag
233	Gewicht . . .	395	380	401		404	391	388
	ccm O_2/g/h . .	0,85	0,90	0,80	0,85	0,89	1,30	1,23
	Differenz in % des Ruhewerts .	±0,0	+ 5,9	− 5,9		+ 4,7	+ 53,0	+ 44,6
236	Gewicht . . .	448	438	460		474	462	445
	ccm O_2/g/h . .	0,87	0,88	0,82	0,86	0,79	1,27	1,28
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 1,2	+ 2,3	− 4,6		− 8,1	+ 47,4	+ 48,9
237	Gewicht . . .	531	547	527		548	531	533
	ccm O_2/g/h . .	0,83	0,87	0,81	0,84	0,78	1,18	1,11
	Differenz in % des Ruhewerts .	− 1,2	+ 3,6	− 3,6		− 7,1	+ 40,5	+ 33,3
241	Gewicht . . .	427	401	427		446	441	437
	ccm O_2/g/h . .	0,95	0,95	0,89	0,93	0,88	1,17	1,15
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 2,1	+ 2,1	− 4,3		− 5,4	+ 25,8	+ 23,6
234	Gewicht . . .	344	343	358		350	347	345
	ccm O_2/g/h . .	0,85	(0,95)	0,79	0,82	0,83	1,14	1,05
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 3,7	—	− 3,7		+ 1,2	+ 39,0	+ 28,0
238	Gewicht . . .	462	461	445		461	451	456
	ccm O_2/g/h . .	(0,97)	0,86	0,79	0,83	0,84	1,19	1,05
	Differenz in % des Ruhewerts .	—	+ 3,6	− 4,8		+ 1,2	+ 43,4	+ 26,4
235	Gewicht . . .	339	340	330		354	361	381
	ccm O_2/g/h . .	0,91	0,86	0,94	0,90	0,78	0,95	0,88
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 1,1	− 4,4	+ 4,4		− 13,3	+ 5,6	− 2,2
239	Gewicht . . .	427	413	434		433	442	441
	ccm O_2/g/h . .	0,95	0,91	0,84	0,90	0,80	0,82	0,87
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 5,6	+ 1,1	− 6,7		− 11,1	− 8,9	− 3,3
246	Gewicht . . .	473	457	476		480	499	497
	ccm O_2/g/h . .	0,95	0,93	0,88	0,92	0,85	0,82	0,91
	Differenz in % des Ruhewerts .	+ 3,3	+ 1,1	− 4,3		− 7,6	− 10,9	− 1,1

Hormoninjektion — ist bei beiden Tiergruppen jedenfalls in der gleichen Größenordnung.

Weiter haben wir die Frage untersucht, ob etwa der „unspezifische Reiz" der täglichen Injektion selbst für die beobachtete zusätzliche GU.-Steigerung verantwortlich zu machen sei. Zu diesem Zweck injizierten wir 3 Tieren der 3. Reihe die gleiche Menge (0,5 ccm) des auch sonst mit dem Lactoflavin-„Bayer" gegebenen Lösungsvermittlers, der 30%igen Lösung von N-Methylacetamid. Das Ergebnis ist eindeutig. Die Werte der Stoffwechselerhöhung dieser Tiere fallen mit denen, die ausschließlich nach thyreotropem Hormon gemessen wurden, praktisch zusammen. Damit ist der Beweis erbracht, daß *die zusätzliche Erhöhung des GU. — über den durch thyreotropes Hormon allein zu erzielenden Wert hinaus — in unseren Versuchen auf das mit den Präparaten gegebene Lactoflavin zurückzuführen ist.* Der Mittelwert der Stoffwechselsteigerung in der 1. und 2. Versuchsreihe nach thyreotropem Hormon allein beträgt + 33,6%, der nach Hormon plus Lactoflavin gemessene + 56,5%. Die entsprechenden Werte der 3. Reihe sind + 33,3% und + 55,7%. *Durch das injizierte Lactoflavin wird* (in der von uns gewählten Versuchsanordnung) *der vermehrte Sauerstoffverbrauch der experimentellen Hyperthyreose um weitere 66,6% dieses Wertes zusätzlich gesteigert.*

Es blieb nun noch die Frage offen, ob das über den Verdauungskanal zugeführte Lactoflavin in gleicher Dosierung eine dem injizierten gleichsinnige Wirkung entfaltet. Eine solche Analogie war von vornherein aus mehreren Gründen keineswegs als selbstverständlich anzunehmen.

Einmal war es möglich, daß durch die Darmwandpassage eine vielleicht größere Menge phosphorylierten Wirkstoffes als Lactoflavinphosphorsäure eine wesentliche Änderung der gefundenen Reaktion hervorgerufen hätte. Zum anderen wird durch die enterale Einverleibung eines Wirkstoffes bezüglich der zeitlichen Überschwemmung des Organismus mit diesem eine ganz andere Lage geschaffen, als sie bei der Injektion vorliegt. Damit ist auch die Möglichkeit einer anderen, ja sogar direkt gegensätzlichen Wirkungsweise gegeben. Hindemith (31) hat dies in Stoffwechselversuchen an der Ratte am Beispiel des Coffeins nachgewiesen. Hier hat sich gezeigt, daß das subkutan injizierte Coffein eine (von der Dosierung abhängige) beträchtliche und lang anhaltende Stoffwechselsteigerung hervorruft, während umgekehrt das Coffein bei peroraler Gabe eine wesentliche Senkung des GU. zur Folge hat. Von Eichler (31) wird dieser zunächst überraschende Befund mit der Geschwindigkeit der Aufnahme des Coffeins erklärt. Diese ist bei peroraler Darreichung geringer als bei subkutaner.

Die Versuchsergebnisse der 4. Reihe, in der wir 4 Tieren das Lactoflavin peroral in einer Menge von 0,3—0,5 mg täglich bei sonst gleichen Versuchsbedingungen gaben, zeigen aber grundsätzlich den gleichen Effekt, wie wir ihn auch beim injizierten Wirkstoff sahen. Nur bei einem dieser Tiere ist ein einwandfrei negatives Ergebnis festzustellen (241).

Die Stoffwechselsteigerung blieb sogar unter den Werten der Tiere, die nur thyreotropes Hormon erhalten hatten. Eine vielleicht stärker verzögerte Ansprechbarkeit der Schilddrüse auf den Hormonreiz kann hier vorliegen. Ein sicherer Grund läßt sich natürlich nicht angeben. Da die Stoffwechselsteigerung bei den anderen 3 Tieren jedoch erheblich über die der Tiere allein nach thyreotropem Hormon hinausgeht, glauben wir nicht, daß dem Befund beim Tier 241 grundsätzliche Bedeutung beizumessen ist. Die am 10. Tag gemessene GU.-Erhöhung der 3 Tiere, die unter der Einwirkung von Hormon und Vitamin standen, betrug +42,3%, der Wert der Tiere, die nur unter Hormonwirkung waren +27,2%, d. h. *durch das peroral gegebene Lactoflavin wurde die Stoffwechselsteigerung der experimentellen Hyperthyreose zusätzlich um 55,4% erhöht.* (Auch bei Einbeziehung der Messungen 241 beträgt diese Zahl

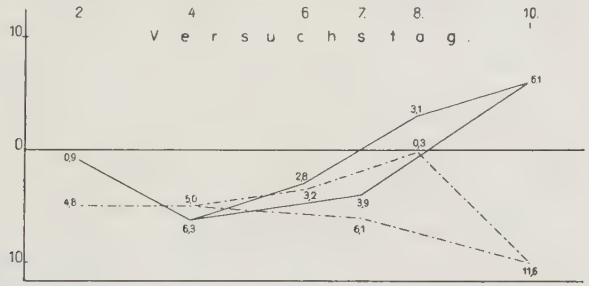


Abb. 3. Verhalten des GU. in % des Ruhewertes der Vorperiode (Nullinie) bei täglicher Injektion von Lactoflavin „Bayer" (——) und Lactoflavin „Roche" (— · — · —) im 10tägigen Versuch, gemessen an den Tieren der 1. mit 3. Versuchsreihe.

noch 38,2%.) Die gemessenen GU.-Steigerungen in dieser Reihe liegen allgemein etwas niedriger als die früher beobachteten. Auf die Möglichkeit der jahreszeitlichen Schwankungen im Funktionszustand der Schilddrüse, von Bergfeld (32) auch durch histologische Untersuchungen für die weiße Ratte bewiesen, wollen wir nur hinweisen (1. mit 3. Reihe im November, Dezember und Januar gemessen, 4. Reihe im April). Die Ruhewerte für den Sauerstoffverbrauch deuten darauf hin. Sie liegen in der 4. Reihe im Durchschnitt aller Tiere bei 0,87 ccm/g/h, in der 2. bei 0,82 und in der 3. Reihe bei 0,80 ccm/g/h, also im April um rund $7^1/_2$% höher als in den Wintermonaten[1].

Wieweit das *Lactoflavin selbst den Ruhestoffwechsel zu beeinflussen* vermochte, haben wir laufend kontrolliert. Wir schenkten dieser Frage schon deshalb besondere Aufmerksamkeit, weil wir anfangs den Eindruck gewannen, als ob dieses Vitamin auch allein (das „Bayer"-Präparat) eine Erhöhung des Ruhewertes veranlassen könnte. Dies war auch der Anlaß, daß wir unsere Untersuchungen auf das „Roche"-Lactoflavin ausdehnten. Obwohl uns ein abschließendes, sicheres Urteil nicht zulässig

[1] Die Ruhewerte der 1. Reihe sind nicht vergleichbar, da sie an alten und viel schwereren Tieren gemessen wurden.

erscheint (bei der nicht völligen Regelmäßigkeit der Ergebnisse wäre noch eine größere Zahl von Versuchen erforderlich), wollen wir kurz darüber berichten. In Abb. 3 haben wir die Mittelwerte aus allen Bestimmungen der 1. mit 3. Versuchsreihe dargestellt. Einigen Wert darin haben die am 4. und 10. Versuchstag gewonnenen Zahlen, denn diesen liegen die Beobachtungen aller 3 Reihen zugrunde. So ist der Kurvenpunkt für das „Bayer"-Präparat am 4. Versuchstag der Durchschnitt aus den Messungen an 16 Tieren. Für das „Roche"-Lactoflavin fanden für den Wert dieses Tages die Beobachtungen an 10 Tieren Berücksichtigung.

Im allgemeinen sind die einzelnen Ergebnisse ziemlich unregelmäßig. Sie liegen am 4. Versuchstag für das „Bayer"-Lactoflavin zwischen +4,7% und —20,6%. Dabei ist doch immerhin eine gewisse Tendenz deutlich zu erkennen: Nur bei 4 Tieren ist der Ruhewert wenig höher als der in der Vorperiode ermittelte GU., bei 9 Tieren jedoch liegt er um mehr als 7% unterhalb dieses Wertes. Ähnliches gilt für die mit Lactoflavin „Roche" behandelten Tiere: Höchster Ruhewert mit +4,1%, niedrigster —11,1%; 8 Tiere unterhalb der Nullinie. Wir erinnern daran, daß ein anfängliches Absteigen der Stoffwechselgröße unter das Mittel der Vorperiode zu erwarten ist (s. S. 11), ohne daß dies eine besondere Bedeutung hat. Es hängt das mit der gewählten Versuchsanordnung zusammen. Trotzdem geht bei einigen Tieren die GU.-Senkung über den erwarteten „Übungszuwachs" sicher hinaus. Ob darin eine Reaktion des Organismus auf das zugeführte Vitamin und Lösungsmittel zu sehen ist, muß offen gelassen werden. Weiter fällt auf, daß der GU. der mit dem „Bayer"-Präparat behandelten Tiere mit der Dauer des Versuchs über das Mittel der Vorperiode ansteigt, während der der „Roche"-Tiere weiter eine leicht absinkende Tendenz behält. Die Einheitlichkeit der Befunde bei letzteren ist hervorzuheben. Für den 10. Versuchstag liegen die einzelnen Werte zwischen —8,7 und —15,1%. Im großen und ganzen verhalten sich die Kurven spiegelbildlich.

Diese Beobachtungen haben eine interessante Parallele im *Verhalten der Körpergewichte* gefunden. Die mit dem „Bayer"-Lactoflavin gespritzten Tiere der 2. und 3. Reihe — die der 1. haben wir nicht berücksichtigt, da ihnen keine Vergleichstiere der gleichen Gewichtsklasse gegenüberstehen — haben im Versuch durchschnittlich um 4,71% an Gewicht verloren, während die mit dem „Roche"-Präparat behandelten Versuchstiere um 5,55% an Gewicht gewonnen haben.

Zur Vervollständigung die entsprechenden Zahlen der 4. Versuchsreihe:

	4.	7.	10. Versuchstag
GU.:	—6,8	—3,7	—2,2%

Körpergewicht: Zunahme um 6,4%
(GU.-Wert am 4. Versuchstag Mittel aus 7 Messungen).

Auf Grund dieser Ergebnisse halten wir uns zu der Schlußfolgerung berechtigt, daß *eine deutliche Beeinflussung des Ruhestoffwechsels durch*

das Lactoflavin allein nicht nachzuweisen ist. Eine wesentliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs durch Lactoflavin — injiziert und peroral — kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die beiden Handelspräparate sind in ihrer Wirkung auf das Kleintier sicher nicht gleichwertig. Wir gehen wohl in der Annahme nicht fehl, daß das abweichende Verhalten des „Bayer"-Präparates — besonders im Hinblick auf das Körpergewicht — durch seinen Gehalt an N-Methylacetamid bedingt ist.

Die Beobachtung der *Gewichtskurven bei den hyperthyreotischen Tieren* zeigte auch dieses Mal wieder, daß der Grad der Stoffwechselsteigerung mit der Höhe des Gewichtsverlustes nicht immer parallel geht. Der durchschnittliche Gewichtsverlust der Tiere, die neben thyreotropem Hormon Lactoflavin „Bayer" injiziert erhielten, betrug 11,2% des Ausgangsgewichts (Ausgangsgewicht = Wägung bei der letzten Bestimmung der Vorperiode, dem eigentlichen Versuch unmittelbar vorangehend). Der Verlust bei Verwendung des „Roche"-Präparats ist 9,3% und bei Verwendung des N-Methylacetamids 13,7%. Demgegenüber verloren die Kontrolltiere, die nur thyreotropes Hormon erhielten, durchschnittlich 9,2% des Ausgangsgewichts. In der 4. Versuchsreihe hatten die Vitamintiere nur 0,7% Gewichtsverlust, die Kontrollen aber gar nur 0,3%.

Aus den angegebenen Zahlen ist zu entnehmen, daß *das Lactoflavin den Verlauf der Gewichtskurve nach thyreotropem Hormon nicht wesentlich beeinflußt.* Im Gegensatz dazu fanden Hoen und Oehme (14), allerdings im 22tägigen Versuch ohne Strapazierung der Tiere durch die GU.-Bestimmungen, daß das Lactoflavin und auch die Lactoflavinphosphorsäure den durch Thyroxin bedingten Gewichtssturz etwas aufhalten.

Das *Allgemeinverhalten* unserer Versuchstiere zeigte keine auffälligen Unterschiede. Freßlust und Aussehen war bei allen ungefähr gleich. Irgendeinen sicheren Anhalt in der Richtung, daß das „Bayer-"Lactoflavin offensichtliche toxische Wirkungen ausübt, konnten wir nicht gewinnen. Unbeschadet davon bleiben die oben beschriebenen objektiven Beobachtungen. — 4 Tiere starben im Versuch bzw. mußten getötet werden, ohne daß die Todesursache in einem direkten Zusammenhang mit den injizierten Präparaten oder den Injektionen zu stehen schien.

Die histologische Untersuchung der Schilddrüsen zeigt bei den Tieren, die *nur mit thyreotropem Hormon* behandelt worden waren, die bekannten Bilder der Schilddrüsenaktivierung (10, 18 u. 20). Die Drüsen verarmen an färbbarem Kolloid, das Lumen der Drüsenfollikel wird verkleinert, das Epithel wird mehrschichtig und wuchert. Diese Drüsenveränderungen sind im Innern des Organs am stärksten ausgeprägt. Randständig finden sich in wechselndem Umfang noch große, kolloidhaltige Follikel. Die Aktivierung war in jedem Falle eindeutig, wenn auch im Grade der Ausbildung dieses anatomischen Zustandsbildes gewisse Unterschiede bei einzelnen Tieren festzustellen sind. Von der „typischen", stark aktivierten Drüse, bis zum Bilde der „beginnenden" Aktivierung — wie wir dies in unseren Protokollen nannten, wenn wir bei nicht sehr

hohem Epithel noch reichlich Kolloidreste fanden — sahen wir wechselnde Zustandsbilder. Die Tiere, die *neben dem thyreotropen Hormon noch Lactoflavin* erhalten hatten, *zeigten eine gleichartige und insgesamt gleich starke Aktivierung* der Thyreoiden, wie nach thyreotropem Hormon allein. Sichere Anzeichen eines höheren Funktionsgrades dieser Drüsen waren nicht festzustellen. Die Tiere, die *nur Lactoflavin* bekamen, zeigten ausnahmslos im histologischen Bild die ruhende, normale Meerschweinchenschilddrüse, *„wie unbehandelt"*.

Diese Befunde sprechen deutlich gegen eine antithyreotrope Wirkung des Lactoflavins. Das bestätigt die Beobachtungen von Elmer, Giedosz, Scheps (35), die in histologischen Untersuchungen eine bremsende Wirkung des Lactoflavins auf die Schilddrüsenaktivierung durch getrocknetes HVL.-Präparat nicht nachweisen konnten.

Überblicken wir unsere Versuchsergebnisse, so zeigt sich — entgegen den Erwartungen, wie sie aus den Literaturangaben abzuleiten sind —, daß das Lactoflavin *im Stoffwechselversuch* dem Thyroxin nicht entgegenwirkt. Schon Hoen und Oehme (14) hatten im orientierenden Versuch einen solchen Antagonismus nicht aufgefunden. Überraschenderweise fanden wir aber, daß das Lactoflavin die der Schilddrüsenaktivierung (durch thyreotropes Hormon) folgende Stoffwechselsteigerung zusätzlich erhöht. Der Verlauf der Gewichtskurve nach thyreotropem Hormon wurde durch das Lactoflavin in keiner Weise beeinflußt.

Wenn wir uns dem Versuch unterziehen, unseren Ergebnissen eine Deutung zu geben, so sind wir uns der außerordentlichen Schwierigkeit dieser Frage bewußt, Wir betreten damit das weite Feld jener Erörterungen, die der Konstruktion von Synergismen und Antagonismen gewidmet sind. Wir stellen dem einige Bemerkungen voran, die auf die Problematik sogenannter antithyreoidaler Wirkungen hinweisen. Oehme (33) hat das ausführlich dargestellt.

Bei den experimentellen Untersuchungen wird zumeist eine Teilfunktion der Thyroxinwirkung unter Einwirkung eines anderen Stoffes beobachtet und der Effekt mit dem des reinen Thyroxins verglichen. Wird er verstärkt, so gilt allgemein der Synergismus als erwiesen, wird er gehemmt, so wird auf Antagonismus geschlossen. Man schließt z. B. aus der Verhinderung der Nebennierenhypertrophie der experimentellen Hyperthyreose durch das Lactoflavin, dieses sei ein Antagonist des Thyroxins. Das mag für diese Teilwirkung des Thyroxins richtig sein, darf aber noch längst nicht zu einer Verallgemeinerung führen. Eine andere Teilwirkung des Schilddrüseninkrets ist etwa die Beschleunigung der Kaulquappenmetamorphose. Eine Förderung oder Bremsung darf hier noch sehr viel weniger verallgemeinert auf den Warmblüter übertragen werden.

Wir meinen, daß der umfassendste Ausdruck der Thyroxinwirkung in der Regelung des GU. zu sehen ist. Oehme (33) weist aber darauf hin, daß die statistisch ausgewertete Lebensdauer ein noch umfassenderes

Maß für die Thyroxinvergiftung und deren Beeinflußbarkeit darstellt. In seinen Untersuchungen hat sich häufiger ein Abweichen zwischen der Giftwirkung am Gesamtorganismus (Lebensdauer) und der Stoffwechselsteigerung ergeben. Das lehrt uns, daß wir auch bei der Beurteilung von Stoffwechseluntersuchungen bezüglich ihrer Verallgemeinerung vorsichtig sein müssen. Hinzu kommt noch, daß mit dem Wort „Antagonismus" doch recht verschiedene Dinge gemeint sein können. Einmal kann man darunter einen Wirkungsmechanismus verstehen, der etwa dem Verhältnis von Säure-Base entspricht. Der eine Wirkstoff wird durch den anderen „neutralisiert". Das ist der eigentliche — direkte — Antagonismus. Daneben besteht die viel häufigere Möglichkeit der indirekten Gegenwirkung, die durch andere Wechselwirkungen des untersuchten Wirkstoffes mit ganz anderen Wirkstoffgruppen zustande kommt. Schließlich ist auch noch darauf hinzuweisen, daß allein durch überschüssige Zuführung eines Wirkstoffes, wie es ja in den experimentellen Untersuchungen fast immer geschieht, eine erhebliche Verschiebung der für ein ungestörtes Funktionieren der vegetativen Regulationen unerläßlichen normalen Wirkstoffkorrelation eintritt. Wird z. B. ein Vitamin in übergroßer Menge zugeführt, so kann es die Wirkung eines zweiten, zu dem es im Wirkungsgegensatz steht, unterdrücken, und das Bild einer Avitaminose entsteht, als ob das inaktivierte Vitamin in unzureichender Menge zugeführt wird [Kühnau (34)]. So imponiert D-Überzufuhr als A-Mangel und A-Überangebot als D-Mangel. Wenn nun ein Vitamin beim stoffwechselgesunden Tier auch in erheblicher Überdosierung keine deutlichen Erscheinungen hervorruft, die zwingend als „unspezifische" Wirkung in diesem Sinn aufzufassen sind, so sind die Verhältnisse beim thyroxinvergifteten Tier wiederum ganz andere. Dadurch wird eine Beurteilung weiter erschwert.

Denken wir an die Stellung der Schilddrüse in der gesamten vegetativen Regulation und die damit gegebenen Möglichkeiten einer Beeinflussung der Tätigkeit dieses Organs, so eröffnet sich uns ein Gebiet uferloser Spekulationen, wenn wir nach einer Erklärung unserer Beobachtungen suchen. Hinzu kommt noch, daß das Lactoflavin neben seiner „spezifischen" Wachstumswirkung sicher noch eine ganze Reihe wichtiger Funktionen erfüllt, die wohl zum großen Teil mit dem Kohlehydratstoffwechsel zusammenhängen. Über diese Wechselwirkungen sind wir aber nur wenig unterrichtet. Ein gewisser Hinweis könnte zunächst durch die Beobachtung gegeben sein, daß das Lactoflavin die Hypertrophie der Nebenniere bei der Hyperthyreose verhindert [Hoen und Oehme (14)]. Diese Hypertrophie ist vorzüglich eine solche der NNR. Der Wirkstoff der NNR. aber wirkt ausgesprochen antithyreodal [Oehme (11)], indem er im Stoffwechselversuch die GU.-Steigerung durch Schilddrüsenüberfunktion oder Thyroxin weitgehend bremst. Man könnte die NNR.-Hypertrophie zunächst als eine „Arbeits"-Hypertrophie deuten, d. h. die NNR. bemüht sich durch vermehrte Produktion ihres Inkrets dem stoffwechselsteigernden Thyroxin entgegenzuwirken. Diese

Annahme hat sich aber nicht bestätigt. Die Veränderungen der NNR. konnten durch Zufuhr von NNR.-Präparaten nicht verhindert werden. Aus dieser Tatsache und aus der hypertrophieverhütenden Wirkung des Lactoflavins schließen Hoen und Oehme (14), daß die NNR.-Hypertrophie durch eine Mehrbeanspruchung in der Regelung der gesteigerten Stoffwechselvorgänge, in denen ja das Lactoflavin eine wichtige Bedeutung hat, entsteht und daß sie die Folge eines durch die Stoffwechselbeschleunigung bedingten relativen B_2-Mangels ist. Wir erinnern daran, daß sich Lactoflavinphosphorsäure und NNR.-Wirkstoff weitgehend vertreten können (s. S. 8). Wir haben aber schon oben darauf hingewiesen, daß diese Annahme sicher nicht verallgemeinert Gültigkeit hat, denn wir sehen in unseren Versuchen, daß *dem Lactoflavin, injiziert und peroral, die von* Oehme (11) *für den NNR.-Wirkstoff bei der experimentellen Hyperthyreose nachgewiesene stoffwechselbremsende Wirkung nicht zukommt.*

Der Weg, die Deutung über die NNR. zu versuchen, erweist sich also als nicht gangbar. Es sei denn, man denkt an die Hypophyse und deren enge Wechselwirkungen zur NNR.; das um so mehr, als der Eintritt der NNR.-Hypertrophie durch Thyroxin von der Anwesenheit der Hypophyse abhängig ist. In der Hirnanhangsdrüse ist ja auch neuerdings von Collip (36) ein Hormon nachgewiesen worden, das direkte stoffwechselbeschleunigende Wirkung hat. — Aber alle diese Dinge sind noch viel zu undurchsichtig, als daß sie eine wohlbegründete Schlußfolgerung zuließen.

Dagegen erscheint eine andere Betrachtung aussichtsreich, wenn wir nämlich den Angriffspunkt des Lactoflavins an jene Stelle verlegen, an der sich die vermehrten Stoffwechselvorgänge abspielen, und wo wir es ohnehin als gelbes Ferment tätig sehen: In die Zelle selbst. Eine stoffwechselsteigernde Wirkung des Lactoflavins auf das durch Sauerstoffmangel hypodyname Froschherz ist durch Dietrich und Pendel (37) nachgewiesen worden. Fleischmann und Pichler (38) fanden eine Aktivierung der Sauerstoffaufnahme durch Lactoflavin an der mit Blausäure vergifteten, zerstückelten Hirnsubstanz der Ratte. Das zerschnittene, aber nicht blausäurevergiftete Hirngewebe zeigt dagegen keine Vermehrung der Sauerstoffaufnahme durch das Lactoflavin. Dieses war nur bei geschädigtem Zellatmungssystem wirksam. Weidner (39) hat in Versuchen am blausäurevergifteten peripheren Nerven des lebenden Meerschweinchens die Zellatmung durch Lactoflavin steigern können. Er deutet dies als Förderung der katalytischen Vorgänge am blausäureresistenten Teil des Atmungsfermentes. Wenn wir diese Versuchsergebnisse vergleichen, so finden wir als gemeinsame Voraussetzung der Lactoflavinwirksamkeit die Schädigung der Zelle; entweder wird durch Vergiftung mit Blausäure oder durch mangelhafte Sauerstoffversorgung (dem ersteren Verfahren in seinem Effekt durchaus gleichsinnig) oder durch grobmechanische Zerstörung der Struktur die Zelle in einen Zustand hochgradigen Sauerstoffhungers versetzt. In dem einen Fall vermittelt das Lactoflavin die Nutzbarmachung an sich ungenügender

O_2-Konzentrationen, im anderen Fall ist es, bei Ausfall des eisenhaltigen Atmungsfermentes, durch Vermehrung der Redoxkörper wirksam. Damit wird der an sich in ausreichender Menge angebotene Sauerstoff durch „Katalyse" der Zellatmung erst nutzbar gemacht.

Bei der Hyperthyreose liegt nun freilich eine grundsätzlich andere Art von Zellschädigung vor. Die Oxydationen sind bis zum Exzeß gesteigert, die als Katalysatoren tätigen Redoxsysteme haben sozusagen „alle Hände voll zu tun", um das vermehrte Sauerstoffbedürfnis der Zelle zu befriedigen. Auch durch das Thyroxin wird in der Zelle also ein Zustand hochgradigen Sauerstoffbedarfes herbeigeführt. Darin liegt das Gemeinsame der an sich durchaus gegensätzlichen Erscheinungen: Sowohl bei der Einschränkung der Zellatmungsvorgänge durch die oben angeführten Schädigungen, wie bei der stoffwechselsteigernden Thyroxinvergiftung befindet sich die Zelle in einem Zustand mehr oder minder starken Sauerstoffhungers. Man kann sich nun sehr wohl vorstellen, daß das Lactoflavin auch im letzteren Fall entweder durch Nutzbarmachung geringerer O_2-Partialdrucke oder durch Vermehrung der die Oxydation vermittelnden Katalysatoren (bei ausreichendem Sauerstoffangebot) die Zellatmung fördert. Man könnte von einer relativen Insuffizienz der bei diesen oxydativen Steigerungen mitwirkenden Katalysatoren sprechen, die durch überschüssiges Lactoflavin kompensiert wird.

Zusammenfassung.

In Versuchen an 47 Meerschweinchen wird durch Grundumsatzbestimmungen, Beobachtung der Gewichtskurven und durch histologische Untersuchung der Schilddrüsen a) der Verlauf der durch thyreotropes Hormon ausgelösten experimentellen Hyperthyreose unter der Einwirkung des Lactoflavins und b) die Wirkung des Lactoflavins bei normalen Tieren einer eingehenden Untersuchung unterzogen.

Dabei konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

1. Die Stoffwechselsteigerung der experimentellen Hyperthyreose, welche durch thyreotropes Hormon ausgelöst wird, wird durch Lactoflavin zusätzlich wesentlich erhöht. Die in der Literatur angenommene antagonistische Wirkung des Lactoflavins zum Thyroxin konnte im Stoffwechselversuch nicht bestätigt werden.

2. Das Lactoflavin selbst beeinflußt den GU. normaler Tiere nicht.

3. Der Verlauf der Gewichtskurve nach thyreotropem Hormon wird durch Lactoflavin nicht wesentlich geändert.

4. Die durch thyreotropes Hormon ausgelöste Aktivierung der Schilddrüse unterscheidet sich im histologischen Bild nicht von der, wie sie nach gleichzeitiger Zufuhr von Lactoflavin zu sehen ist. Das Lactoflavin beeinflußt die histologische Struktur normaler Schilddrüsen nicht.

Die theoretischen Grundlagen zu diesen Versuchen werden erörtert und eine Deutung der erhobenen Befunde versucht.

Literatur.

1. Zit. nach S. Thaddea: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 541.
2. Jagić, Fellinger: Die endokrinen Erkrankungen. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
3. Stepp, Kühnau, Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 2. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937.
4. Lotze: Klin. Wschr. **1937 I**, 494.
5. Thaddea: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 541.
6. Fellinger: Klin. Wschr. **1938 II**, 1722.
7. Jacobi, Pomp: Klin. Wschr. **1938 I**, 873.
8. Nitschke: Z. exper. Med. **65**, 637 (1929). — Z. Kinderheilk. **52**, 668 (1932); **54**, 223 (1933).
9. Zit. nach Ammon, Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938.
10. Ammon, Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938.
11. Oehme: Klin. Wschr. **1936 I**, 512 u. (14) u. (33).
12. Schneider: Dtsch. Z. Chir. **256**, 167 (1938). — Klin. Wschr. **1938**, **I**, 542.
13. Gentzen, Mohr: Klin. Wschr. **1938 II**, 1243.
14. Hoen, Oehme: Klin. Wschr. **1938 I**, 452.
15. Kühnau: Ernährungslehre. Herausgeg. von Stepp. Berlin: Julius Springer 1939.
16. Hoff: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 254.
17. Loeser: Klin. Wschr. **1937 I**, 788.
18. Hoff, Gentzen, Klemm: Klin. Wschr. **1937 II**, 1305.
19. Zit. nach Kemp, Okkels: Lehrbuch der Endokrinologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936.
20. Loeser: Klin. Wschr. **1937 I**, 913.
21. Hückel: Lehrbuch der organischen Chemie. Leipzig: Akadem. Verlagsgesellschaft 1937.
22. Wendt: Ernährungslehre. Herausgeg. von Stepp. Berlin: Julius Springer 1939.
23. Hoff: Klin. Wschr. **1938 II**, 1535.
24. Zit. nach Stepp, Kühnau, Schroeder: Die Vitamine; s. (3).
25. Groebbels: Der Kestnersche Respirationsapparat für kleine Tiere. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 10, S. 861. 1926.
26. Nothhaas: Pflügers Arch. **221**, 764 (1929).
27. Weslaw, Wronski, Wroblewski, Wroblewski: Klin. Wschr. **1937 II**, 1746.
28. Kuhn: Klin. Wschr. **1938 I**, 222.
29. Demole: Z. Vitaminforsch. **1938**, 138.
30. Weslaw, Wroblewski: Klin. Wschr. **1938 II**, 1158.
31. Eichler: Kaffee und Koffein. Berlin: Julius Springer 1938.
32. Bergfeld: Ref. Klin. Wschr. **1938 II**, 1821.
33. Oehme: Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1573.
34. Kühnau: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 352.
35. Elmer, Giedosz, Scheps: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **99**, 334 (1939).
36. Collip: Ref. Med. Klinik **1939 I**, 553.
37. Dietrich, Pendel: Klin. Wschr. **1937 I**, 13.
38. Fleischmann, Pichler: Klin. Wschr. **1938 I**, 314.
39. Weidner: Klin. Wschr. **1938**, **II**, 1241.

Lebenslauf.

Am 15. 3. 1912 wurde ich in Schönebeck/Elbe als Sohn des Hotelbesitzers Friedrich Wahl geboren. Von Ostern 1918 bis Herbst 1930 besuchte ich das Reformrealgymnasium in Schönebeck/Elbe. Vom Winterhalbjahr 1930/31 ab studierte ich zunächst an der Universität Halle Chemie und ab Winterhalbjahr 1932/33 in Würzburg neben Chemie noch Medizin. Mein Chemiestudium führte ich bis zum zweiten Verbandsexamen durch. Im November 1937 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Seit dem 1. 6. 1938 bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig abgefaßt habe. Unerlaubte Hilfsmittel habe ich nicht benutzt.

Herrn Prof. Hoff danke ich für die Überlassung der Arbeit und für die Unterstützung bei ihrer Durchführung.